

# REZEPTORENBLOCKER UND SPEICHELDRÜSEN

BARBARA MATTHAEAS

---

1975

---



Von dem Historischen Institut der  
Königlichen Universität zu Bonn

Verleitet von Prof. Dr. med. H. Müller und Prof. Dr. med. K. Meyer

Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus dem Anatomischen Institut der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktoren: Prof.Dr.med. M. Watzka und Prof.Dr.med. A.Mayet

Rezeptorenblocker und Speicheldrüsen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den  
Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Barbara M a t t h a e a s  
aus Salzgitter  
Mainz 1974

Dekan: Professor Dr. O. Harth  
Referent: Professor Dr. F. Ehrenbrand  
Korreferent: Professor Dr. M. Watzka  
Tag der mündlichen Prüfung: 9. 4. 1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11



## Einleitung

Unter einem Rezeptor versteht man einen chemisch besonders strukturierten Teil der Zelle, mit dem ein spezifischer Agonist, z.B. Adrenalin oder Noradrenalin, reagiert und eine für diesen Agonisten typische Reaktion der Zelle auslöst. Da diese Katecholamine je nach Organ beziehungsweise Enzymmuster der Zelle unterschiedliche Resultate beobachten liessen, wurden alpha- und beta-Rezeptoren postuliert (AHLQUIST, 1948).

Es handelt sich bei den alpha- und beta-Rezeptoren also nicht um morphologische Strukturen, sondern um die Angriffspunkte der Katecholamine im molekularen Bereich und damit unmittelbar im Stoffwechsel der Zelle. Eine zusammenfassende Darstellung der Rolle der beta-Rezeptoren im Stoffwechsel gibt AMMON (1970).

Besonders pharmakologisches Interesse fanden unter diesen Verhältnissen Substanzen, die spezifisch nur alpha-Rezeptoren (hauptsächlich gegenüber Noradrenalin) oder beta-Rezeptoren (vorwiegend gegenüber Adrenalin) blockieren (MUSCHOLL und RAHN, 1968).

Untersuchungen von EHRENBRAND und MÜLLER-REILAND (1970) ergaben, daß solche Rezeptorenblocker bereits in therapeutischer, also in niedrigster Dosierung in der Lage sind, morphologisch erfaßbare Veränderungen zu setzen.

Sie beobachteten ferner, daß Dichlorisoproterenol, ein beta-Rezeptorenblocker, ebenso wie Atropin eine Speicherung argentaffiner Körnchen in den enterochromaffinen Zellen des Meerschweinchendundenums bewirkt, während alpha-Phentolamin, ein alpha-Blocker, eine nahezu völlige Degranulation zeitigt.

DAVEY, DAVIES, REINERT und SCHOLFIELD (1965) stellten als generelle Eigenschaft der Rezeptorenblocker fest, daß ihre Wirkung nicht nur einer sympathischen Stimulation, sondern auch einer parasymphathischen Stimulation entgegensteht. SKINNER und WEBSTER (1968) fanden, daß beta-Blocker die Reaktion einer Chorda tympani-Reizung verringern und zusammen mit Atropin noch eine potenzierte Wirkung erzielen.

Da meines Wissens bisher noch keine morphologischen und histochemischen Untersuchungen über Veränderungen der Speicheldrüsen nach Applikation von Rezeptorenblockern vorliegen, soll in dieser Arbeit über eigene derartige Versuche berichtet werden.

### Material und Technik

Als Versuchstiere dienten zehn adulte und gesunde Meerschweinchen im Gewicht von 250 Gramm.

Vier Tieren wurde 10 mg/kg Körpergewicht Phentolamin (REGITIN) als alpha-Rezeptorenblocker intraperitoneal injiziert.

Vier weitere Versuchstiere erhielten in der gleichen Weise 4 mg/kg Körpergewicht Propanolol (DOCITON) als beta-Rezeptorenblocker injiziert, während zwei Meerschweinchen als Kontrolltiere dienten.

Je ein mit alpha- und beta-Blocker behandeltes Tier wurde eine halbe, eine, zwei beziehungsweise vier Stunden post injectionem durch Nackenschlag getötet. Die den Versuchs- und Kontrolltieren sofort entnommenen Speicheldrüsen wurden in Carnoy fixiert. Die gehärteten Organe wurden in Paraplast eingebettet und 7 - 8  $\mu$  dick geschnitten. An den Schnittpräparaten wurde die Azanfärbung nach Heidenhain und folgende histochemische Reaktionen ausgeführt: Alcian-Blue, PAS und die Kombination von Alcian-Blue und PAS.

Bei den chemohistologischen Verfahren wurden Präparate von den Organen aller Versuchstiere gleichzeitig gefärbt.

## Befunde

Bereits sechzig Minuten nach Verabfolgung von DOCITON lassen sich in den serösen Drüsenanteilen strukturelle Veränderungen nachweisen. Diese bestehen einmal aus einer fast durchweg anzutreffenden basalen Verlagerung der Zellkerne in den Endstücken, wie aus einem Vergleich von Abb. 1a mit Abb. 1b deutlich hervorgeht. Zudem erscheinen die Zellkerne etwas voluminöser und weisen ein distinkteres Chromatinnetz auf; der apikale Cytoplasmabereich der Endstückepithelien mutet mehr schaumig strukturiert an (vgl. Abb. 2a und Abb. 2b). Die mucösen Schläuche reagieren auf den beta-Rezeptorenblocker mit einer Verengung der Lichtung, vermutlich infolge einer Schwellung der sekretorisch tätigen Epithelien, die selbst nun etwas kräftiger tingiert werden.

In der zweiten Versuchshälfte tritt eine Wiedernormalisierung des histologischen Bildes ein. Gegen Versuchsende sind weder in den serösen noch in den mucösen Drüsenanteilen Sekretvorstufen histochemisch nennenswert nachweisbar. Ich gewann vielmehr den Eindruck, die Drüsen seien völlig "leergelaufen".

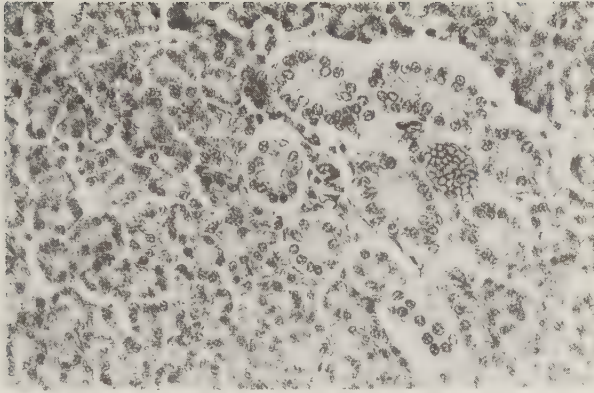


Abb. 1a

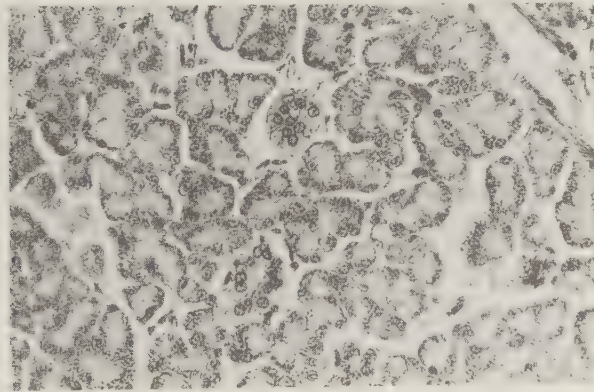


Abb. 1b

Abb. 1 Meerschweinchen, Speicheldrüse, seröse Drüsenanteile.  
Carnoy fixiert; Paraplastschnitt 7  $\mu$ ,  
Azanfärbung. Vergr. 320-fach.  
a) Kontrolltier;  
b) 60 Minuten nach DOCITON:  
beachte die basale Verlagerung der Zellkerne.

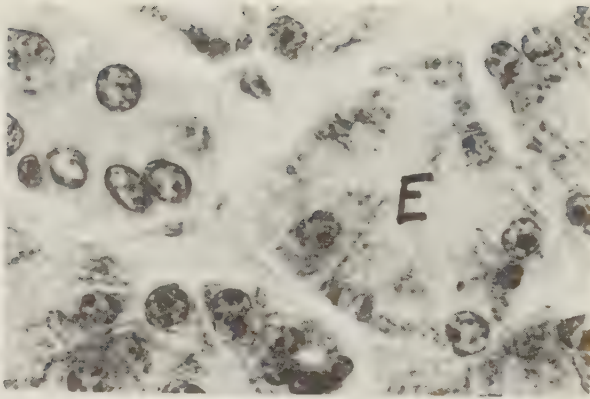


Abb. 2a

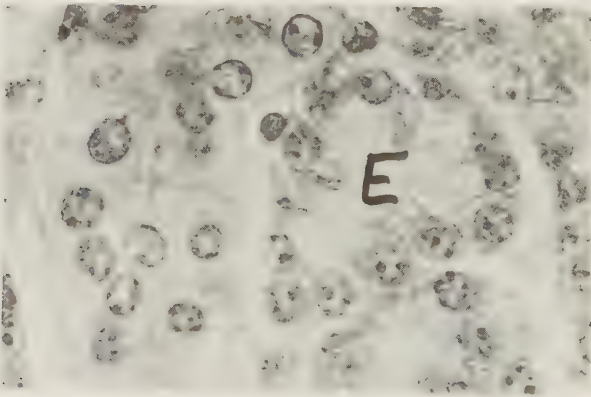


Abb. 2b

Abb. 2 Gleiches Präparat wie Abb. 1, Vergr. 1250-fach.

a) Kontrolltier,

b) 60 Minuten nach DOCITON:

In den Endstücken (E) mutet der apikale Cytoplasma-  
bereich der Epithelzellen mehr schaumig strukturiert  
an.

REGITIN bewirkt grundsätzlich die gleichen Veränderungen, die im Sinne einer Speicherung jedoch erst zwei bis vier Stunden nach Versuchsbeginn nachweisbar werden.

Histochemisch entspricht diesen Veränderungen eine Stapelung kräftig PAS-positiver Granula im apikalen Bereich der serösen Endstückepithelien (Abb. 3) und Alcian-Blue positiven Schleimes in den mucösen Schläuchen (Abb. 4). In letzteren ist sie so ausgesprochen, daß keinerlei Struktur oder Drüsenlichtung mehr erkennbar ist und sie insgesamt als tiefblaue homogene "Kleckse" in Erscheinung treten (vergl. Abb. 5a mit Abb. 5b).

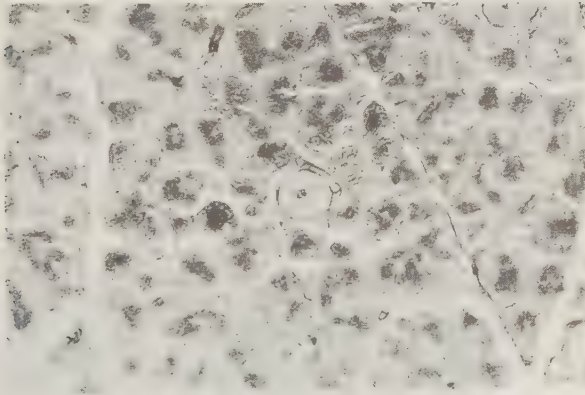


Abb. 3 Meerschweinchen, Speicheldrüse, seröse Drüsenanteile  
60 Minuten nach DOCITON, Carnoy fixiert;  
Paraplastschnitt 7  $\mu$ , PAS-Reaktion, Vergr. 320-fach.  
Speicherung PAS-positiven Materials im apikalen Bereich  
der Endstückepithelien.

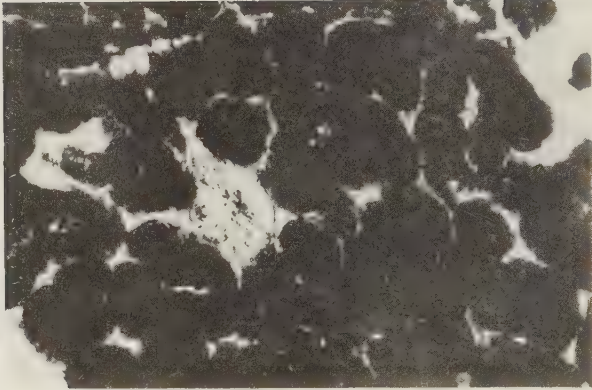


Abb. 4 Meerschweinchen, Speicheldrüse, mucöse Schläuche  
60 Minuten nach DOCITON; Carnoy fixiert;  
Paraplastschnitt 7  $\mu$ . Alcian-Blue-Reaktion.  
Vergr. 320-fach. Kräftiger Reaktionsausfall  
in den mucösen Schläuchen.

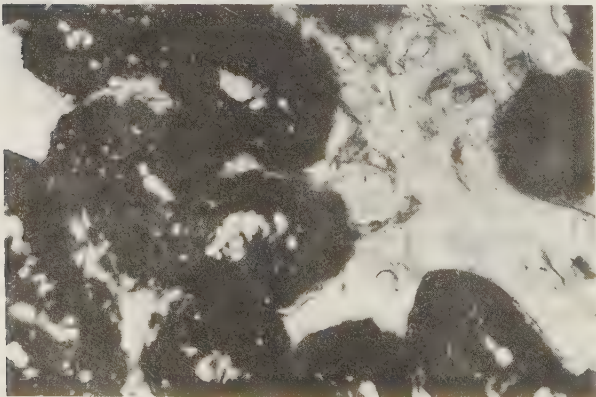


Abb. 5a

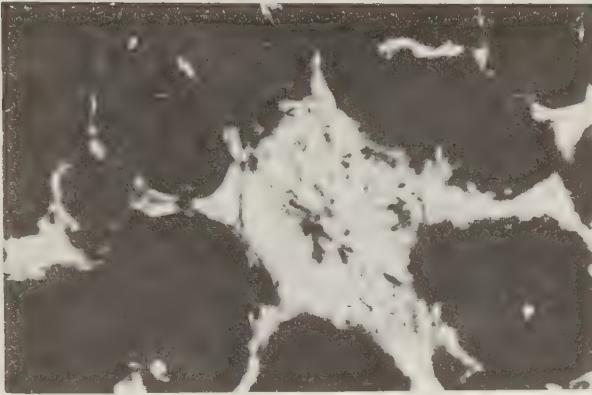


Abb. 5b

Abb. 5 Meerschweinchen, Speicheldrüsen, gleiche Technik wie Abb. 4; Vergr.1250-fach.

a) Kontrolltier;

b) 60 Minuten nach DOCITON:

Unter Verstreichen cytoplasmatischer Strukturen und meist auch der Drüsenlichtung erscheinen die mucösen Schläuche als homogene, positiv reagierende "Kleckse".

In den Ductus interlobulares wurde bei beiden Versuchsgruppen - aber ohne eindeutige Unterscheidung gegenüber den Verhältnissen in den Kontrollorganen - teils apikal, teils basal in den Gang-epithelien ein stärkerer Ausfall der PAS-Reaktion beobachtet. (Abb. 6). In den Sekretrohren (vgl. Abb. 3) fiel die Reaktion bei Versuchs- und Kontrolltieren praktisch negativ aus.



Abb. 6 Meerschweinchen, Speicheldrüse, 60 Minuten nach DOCITON. Technik wie Abb. 3. Vergr. 320-fach. Kräftig positiver Ausfall der PAS-Reaktion teils im apikalen, teils im basalen Bereich der Gang-epithelien (Ductus interlobularis).

## Besprechung

Sowohl alpha- (REGITIN) wie beta-Rezeptorenblocker (DOCITON) bewirken - allerdings mit erheblicher zeitlicher Verschiebung - in den Speicheldrüsen des Meerschweinchens die gleichen morphologischen Veränderungen, die als Ausdruck einer Sekretspeicherung anzusehen sind: In den serösen Drüsenanteilen findet die apikale Stapelung PAS-positiven Materials im Azanpräparat in einer schaumigen Strukturierung des apikalen Cytoplasma der Endstückepithelien ihr Äquivalent und bedingt eine Verlagerung deren Zellkerne nach basal. In den mucösen Schläuchen fällt die Alcian-Blue-Reaktion derart kräftig aus, daß cytoplasmatische Strukturen und die Drüsenlichtungen verstreichen. Das morphologische Bild gleicht dem nach Atropin-Verabreichung (LEWKE, 1949; MÜLLER, 1954; LEWKE und MÜLLER, 1955): Zunahme des PAS-positiven Materials in den sezernierenden Endstücken. Die gleichen Autoren berichten jedoch auch über eine Zunahme PAS-positiver Substanzen in den Sekretrohrepithelien. Derartige Befunde konnte ich nach Applikation von Rezeptorenblockern nicht erheben.

Auf die Sekretspeicherung in den Drüsen nach Verabfolgung von beta-Rezeptorenblockern folgt in der zweiten Versuchshälfte ein nahezu völliges Leerlaufen der Drüsen. Das morphologische Bild kann nun mit dem einer Pilocarpinwirkung verglichen werden, wie es von LEWKE (1949), MÜLLER (1954) und LEWKE und MÜLLER (1955) beschrieben wurde. Diese antagonistische Wirkung beginnt bei beta-Blockern etwa zwei Stunden post injectionem, bei alpha-Blockern vielleicht später. Eine Stellungnahme ist nicht möglich, da späteres Material zur Untersuchung nicht zur Verfügung stand. Vermutlich kann das geschilderte "Leerlaufen" nach vorangegangener Stapelung unter dem Einfluß des vorwiegend gegen Adrenalin gerichteten beta-Rezeptorenblockers Propanolol (DOCITON) mit einem gegenregulatorischen Vorgang im Organismus der Versuchstiere erklärt werden.

Gleichermaßen könnte vielleicht die "verspätete" Wirkung der REGITIN-Applikation zu deuten sein, da dieses Phentolamin vorwiegend gegenüber Noradrenalin blockiert. Eine Stütze dürften diese Überlegungen auch in der Schilderung von SEIFERT (1964) finden: "Unter der Einwirkung von Noradrenalin kommt es zu einer deutlichen Verminderung des Muzingehaltes in der Submandibularis. Saure Mukopolysaccharide sind nicht mehr nachweisbar, neutrale Mukopolysaccharide und Mukoproteine ebenfalls reduziert. ... Allerdings handelt es sich dabei um eine reversible Funktionsänderung der Zellsekretion. Dies ergibt sich daraus, daß nach Wegfall der Noradrenalineinwirkung eine Umkehr der Sekretproduktion in den Azini zugunsten der Muzinbildung eintritt und gegenüber der Norm vermehrt Mukoproteine und Mukopolysaccharide gebildet werden."

In guter Übereinstimmung mit meinen Beobachtungen stehen die Angaben von SELYE, VEILLEUX und CANTIN (1961) über einen Anstieg der Mitoserate in bis nahezu auf das fünffache vergrößerten Speicheldrüsen unter hoher Dosierung von Isoproterenol, also ebenfalls eines beta-Rezeptorenstimulators. Eine weitere Stütze für meine Befunde sehe ich in den Mitteilungen von WOLFE, MUENZER und GORDON (1969). Diese Autoren untersuchten die Wirkung von Noradrenalin, Isoproterenol und Propanolol auf die Aktivität der Adenylcyclase in den Glandulae submandibulares und sublinguales von Ratten. Auf die Glandula sublingualis hatten diese Pharmaka keinen Einfluß, dagegen wurde die Cyclase-Aktivität in den Glandulae submandibulares durch Isoproterenol und Noradrenalin außerordentlich gesteigert; diese Wirkung konnte jedoch durch Propanolol-applikation vollständig aufgehoben werden. Dies kommt der Ansicht von ROBINSON, BUTCHER und SUTHERLAND (1967) entgegen, nach der die Adenylcyclase den eigentlichen metabolischen Catecholaminrezeptor darstellt, der wahrscheinlich dem Typ eines beta-Rezeptors entspricht.

Vermerkt sei, daß nach Injektion von Cortison gleiche Befunde wie nach Applikation von Rezeptorenblockern sowohl in den Endstücken als auch in den Ausführungsgängen erhoben wurden (SHKLAR, GLICKMAN und TURESKY, 1958): eine Zunahme von PAS-positiven Substanzen in den Endstücken, aber keine Veränderung des Reaktionsausfalles in den Ausführungsgängen.

Experimentelle morphologische Untersuchungen an den Speicheldrüsen ließen eine überwiegend parasymphatische Beeinflussung des Sekretionsvorganges vermuten (MÜLLER, 1954). Eine Doppelinnervation mit Überwiegen des parasymphatischen Anteils wurde von SNELL (1961) vermutet. Er beobachtete nach präganglionärer Parasympathektomie eine Atrophie der Glandula submandibularis, nach postganglionärer Sympathektomie eine Abnahme der Cholinesteraseaktivität. Die Untersuchungsergebnisse von DAVEY, DAVIES, REINERT und SCHOLFIELD (1965) lassen eine wesentliche Beteiligung sympathischer Fasern an der Speichelsekretion bezweifeln (keine Beeinflussung von Vasodilatation und Sekretion durch Reizung der Chorda tympani nach vorangegangener Reserpinapplikation oder Resektion des Ganglion cervicale superius.) Dem widersprechen jedoch SKINNER und WEBSTER (1968), die die Beobachtungen von DAVEY und Mitarbeitern auf eine unzureichende reserpinbedingte Entleerung der Catecholaminspeicher zurückführen und für die Wirkung der Chorda-tympani-Reizung eine Stimulation sowohl cholinerg als auch adrenerg beta-Rezeptoren verantwortlich machen.

### Zusammenfassung

Histochemische und histologische Untersuchungen an den Speicheldrüsen mit alpha- beziehungsweise beta-Rezeptorenblockern behandelter Meerschweinchen ergaben:  
beta-Blocker bewirken eine Sofortspeicherung mit anschließender Entleerung,  
alpha-Blocker eine spät einsetzende Speicherung.  
Die Entleerung nach Verabfolgung von beta-Blockern ebenso wie die Speicherung nach alpha-Blockern werden als gegenregulatorische Maßnahmen des Organismus aufgefaßt.

Literaturangaben

- |                                         |                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AHLQUIST, R.P.                          | A study of the adrenotropic receptors<br>Amer. J. Physiol. <u>153</u> (1948) 586-600                                                                                                                                                   |
| AMMON, H.P.T.                           | Adrenerge beta-Rezeptoren im<br>Stoffwechsel<br>Dtsch.Apoth.-Ztg. <u>110</u> (1970) 197-200                                                                                                                                            |
| DAVEY, M.J.<br>u.a.                     | Effects of adrenergic neurone-<br>blocking agents on the submaxillary<br>gland of the cat<br>Nature (Lond.) <u>205</u> (1965) 673-675                                                                                                  |
| EHRENBRAND, F. und<br>H. MÜLLER-REILAND | Rezeptorenblocker und enterochrom-<br>affine Zellen<br>Mikroskopie <u>27</u> (1971) 216-219                                                                                                                                            |
| LEWKE, J.                               | Über funktionelle Wechselzustände des<br>Bindegewebes im Zusammenhang mit der<br>Tätigkeit der Speicheldrüsen, ins-<br>besondere der sekretorischen Vorgänge<br>im Speichelrohr<br>Zsch.mikr.-anat.Forsch. <u>55</u> (1949)<br>181-206 |
| LEWKE, J. und<br>G. MÜLLER              | Über den Nachweis PAS-positiver<br>Substanzen in den Speicheldrüsen<br>beim Meerschweinchen<br>Acta histochem. <u>2</u> (1955) 216-221                                                                                                 |
| MÜLLER, G.                              | Histotopochemisch nachweisbare<br>funktionelle Veränderungen der<br>Basalmembran<br>Acta histochem. <u>1</u> (1954) 166-172                                                                                                            |

- |                                                       |                                                                                                                                                            |         |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| MUSCHOLL, E. und<br>K.W. RAHN                         | Adrenerge alpha- und beta-<br>Rezeptorenblocker und ihre<br>spezifischen Hemmstoffe<br>Klin.Wschr. <u>3</u> (1968)                                         | 113-119 |
| ROBINSON, G.A.<br>R.W. BUTCHER und<br>E.W. SUTHERLAND | Adenyl cyclase as an adrenergic<br>receptor<br>Annales N.Y.Acad.Sci. <u>139</u> (1967)                                                                     | 703-723 |
| SEIFERT, G.                                           | Experimentelle Veränderungen der<br>färberischen Sekret Darstellung in<br>den Speicheldrüsen der Ratte<br>Acta histochem. Supplementbd. <u>4</u><br>(1964) | 177-187 |
| SELYE, H.<br>R. VEILLEUX und<br>M. CANTIN             | Excessive stimulating of salivary<br>gland growth by isoproterenol<br>Science <u>133</u> (1961)                                                            | 44-45   |
| SKINNER, S.N.Jr. und<br>M.E. WEBSTER                  | Kinins, beta-adrenergic receptors<br>and functional vasodilatation<br>in the submaxillary gland of the cat<br>J. Physiol (Lond.) <u>195</u> (1968)         | 505-519 |
| SHKLAR, G.<br>I. GLICKMAN und<br>S. TURESKY           | A histochemical study of the<br>salivary glands in normal and<br>cortisone-injected white mice<br>J.Dent.Res. <u>37</u> (1958)                             | 119-123 |
| SNELL, R.S.                                           | The innervation of the salivary<br>glands<br>Bibl.anat. <u>2</u> (1961)                                                                                    | 97      |
| WOLFE, S.M.<br>J. MUENZER und<br>R.S.Jr. GORDON       | Adenyl cyclase activity in salivatory<br>glands<br>Fed.Proc. <u>28</u> (1969)                                                                              | 832     |

Den Direktoren des Anatomischen Institutes,  
Herrn Professor Dr. Watzka und Herrn Professor Dr. Mayet  
habe ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes  
ergebenst zu danken.

Herrn Professor Dr. Ehrenbrand danke ich für die  
Überlassung des Themas und Unterstützung bei der  
Durchführung der Arbeit.



## Lebenslauf

Am 3. März 1949 wurde ich als einziges Kind des Majors a.D. Ulrich Matthaeas und seiner Ehefrau, der Zahnärztin Dr. Irmgard Matthaeas, geb. Kolodziej, in Salzgitter geboren.

Ab 1955 besuchte ich die Volksschule am Ostertal und ab Frühjahr 1959 das Gymnasium in Salzgitter-Lebenstedt, wo ich am 27. Mai 1967 die Reifeprüfung bestand.

Ich studierte zunächst ein Semester Naturwissenschaften an der Universität Hamburg. Im Sommersemester 1968 nahm ich das Studium der Zahnheilkunde an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz auf, an der ich nach zwei Semestern das Vorphysikum und nach drei weiteren Semestern im Sommer 1970 das Physikum ablegte. Nach fünf klinischen Semestern in Mainz bestand ich im Juni 1973 die Zahnärztliche Prüfung. Seit September 1973 arbeite ich als Assistentin in Hamburg in einer zahnärztlichen Kassenpraxis.









